

Fièvres intermittentes d'origine néoplasique

Parmi les causes de fièvres intermittentes, la fréquence des cancers et des hémopathies est estimée entre 4,5 et 14 %. Les causes tumorales sont moins fréquentes dans les fièvres intermittentes que dans les fièvres continues. Le principal mécanisme physiopathologique est la sécrétion de cytokines par la tumeur elle-même ou par les macrophages en réponse au processus tumoral. Classiquement, la fièvre est bien tolérée. Elle peut être révélatrice. L'examen clinique soigneux et l'imagerie contribuent alors au diagnostic étiologique dans la plupart des cas. Lorsque la pathologie maligne est connue, les causes néoplasiques mais aussi infectieuses doivent être envisagées.

— Bérengère CADOR-ROUSSEAU —
Claire CAZALET-LACOSTE
Bernard GROSBOIS

Département de médecine de l'adulte
Hôpital Sud
35056 Rennes Cedex
Mél : berangere.cador @ chu.rennes.fr

Les cancers représentent une des 3 principales catégories de fièvre d'origine inconnue, avec une fréquence pouvant varier dans les anciennes séries de 19 à 31 % et de 7 à 12 % dans les séries plus récentes.¹⁻³ Au sein des fièvres d'origine inconnue, on distingue classiquement les fièvres continues et les fièvres intermittentes, qui font l'objet de cette monographie. Parmi les causes de fièvres intermittentes, la fréquence des cancers et des hémopathies est estimée entre 4 et 14 % d'après les principales études.^{4,5} L'origine de la fièvre associée à une néoplasie peut relever de différents mécanismes physiopathologiques.

Mécanismes physiopathologiques

La réponse fébrile est une réaction physiologique complexe d'une maladie impliquant la synthèse de cytokines avec une cascade d'événements immunitaires et des perturbations endocrines.

Synthèse de facteurs pyrogènes par les cellules tumorales

En 1863, Rudolf Virchow note la présence de leucocytes au sein des tissus néoplasiques et suggère pour la première fois un processus inflammatoire au sein même des tumeurs.⁶ Depuis cette notion s'est précisée, particulièrement avec les progrès en immunologie. Les cellules tumorales sécrètent,

en l'absence d'infection, des facteurs pyrogènes non spécifiques du syndrome paranéoplasique : interleukine 1 α (IL-1 α), l'IL-1 β , l'interféron α (INF α), le *tumour necrosis factor* α (TNF α), l'IL6, l'oncostatine M, la cardiotropine 1...^{3,6-8} Ces substances endogènes activent les récepteurs de l'hypothalamus antérieur et modifient l'activité de la cyclo-oxygénase cérébrale.^{3,7} Cette augmentation de la température corporelle est limitée et parfois prévenue par l'action des neuropeptides endogènes, comme l'arginine vasopressine (AVP) ou l'adrénocorticotropine (ACTH).⁹

Envahissement du centre hypothalamique de la thermorégulation

La thermorégulation est un phénomène qui nécessite une continuité des structures neuronales et de connexions s'étendant de l'hypothalamus et du système limbique jusqu'à la rétículo de la moelle épinière et aux ganglions du système sympathique.⁷ De rares observations ont rapporté l'existence d'une fièvre intermittente secondaire à un processus tumoral envahissant cette région.¹⁰ Le diagnostic est suspecté devant une production inappropriée des facteurs hypothalamiques, une réponse anormale au froid et une absence de variation de la température circadienne et du rythme hormonal.¹¹

Nécrose tumorale

La nécrose tumorale, spontanée ou liée aux traitements, est susceptible d'induire elle-même la fièvre par l'intermédiaire du TNF et de l'IL-1.^{3,4,9,10} Cette lyse tumorale est aussi provoquée par injection d'IL-1, d'anticorps monoclonaux ou par certaines chimiothérapies.¹¹⁻¹³

Surinfection de tumeur

La fièvre peut être liée à une décharge bactériémique intermittente en rapport avec une surinfection de la tumeur, notamment dans le cas des cancers colorectaux.

Aspects cliniques et paracliniques des fièvres intermittentes néoplasiques

Aspects cliniques

Quelques caractéristiques peuvent être évocatrices d'une fièvre intermittente d'origine néoplasique. La tolérance hémodynamique est bonne, les pics thermiques sont exceptionnels, de même que les frissons et la tachycardie.^{3, 14-16} En revanche, les sueurs peuvent être importantes. La fièvre d'origine néoplasique peut évoluer sur une courte durée, mais aussi persister pendant plusieurs mois. Les anti-inflammatoires, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, sont plus efficaces que le paracétamol.^{3, 17}

Démarche diagnostique

L'approche diagnostique d'une fièvre intermittente n'est pas uniforme mais doit toujours inclure un relevé précis et rigoureux des antécédents et de l'anamnèse, un examen clinique soigneux, sans oublier les touchers pelviens, la palpation des aires ganglionnaires périphériques, du foie et de la rate.²⁻⁴ Des éléments peuvent ainsi orienter vers une fièvre néoplasique comme un antécédent personnel ou familial de cancer. En l'absence d'indice clinique d'orientation, certains examens complémentaires apparaissent indispensables : le scanner thoraco-abdominal, la colonoscopie et la biopsie ostéomédullaire. L'intérêt de la tomographie par émissions de positons n'a pas été évalué dans ce type d'indication. D'autres examens apparaissent peu rentables, comme la biopsie hépatique, la scintigraphie au gallium ou le myélogramme.¹⁸⁻²¹

Dans les cas de fièvre isolée, la répétition de l'examen clinique, de l'interrogatoire et la recherche de nouveaux éléments cliniques sont préférables à des investigations à l'aveugle.¹⁸ Par ailleurs, compte tenu des limites de

détection de l'imagerie, les explorations morphologiques peuvent être négatives pendant plusieurs semaines ou mois. Il peut être nécessaire de les renouveler au cours de l'évolution.

Le test au naproxène a été proposé par certains auteurs comme critère diagnostique d'une fièvre paranéoplasique.^{3, 16, 19} Ce test n'est actuellement pas validé, d'autant plus qu'il est positif aussi dans les infections.²²

Chang¹⁶ a proposé des critères en faveur d'une fièvre néoplasique qui sont rapportés dans le tableau I.

Étiologie

Fièvre intermittente révélatrice d'une tumeur solide

En 1982, Larson *et al.*²³ retrouve dans une série de 105 patients atteints d'une fièvre prolongée 11 tumeurs solides dont 2 cancers du rein et 22 hémopathies. La caractéristique de la fièvre n'était pas précisée.

Ces résultats se sont modifiés dans les études récentes, et plus particulièrement pour les fièvres intermittentes. Ainsi, Knockaert *et al.*⁴ retrouvent seulement 4,4 % de tumeurs dans le groupe des fièvres intermittentes et 7,7 % dans celui des fièvres continues. Aucun cancer du rein n'était retrouvé. En revanche, les 2 cas de tumeurs solides étaient des cancers coliques. Dans la série de Kleijn,¹ sur 167 patients

atteints de fièvres d'origine inconnue (56 cas de fièvre intermittente), les néoplasies représentaient 12 % des cas. Les tumeurs primitives étaient retrouvées chez 2 patients (un cancer de l'estomac et un cancer du poumon), des métastases chez 4 patients (sein, sphère ORL, adénocarcinome d'origine inconnue) dont la localisation n'est pas précisée, et 1 cas de nécrose d'une tumeur dermoïde, dans le cadre d'un syndrome de Gardner.

Cette différence significative avec les séries plus anciennes s'explique par les progrès de l'imagerie et surtout par leur accès plus facile.¹ En revanche, les néoplasies sont moins fréquentes dans les fièvres intermittentes par rapport aux fièvres continues.^{1, 4, 5}

Fièvre intermittente révélatrice d'une hémopathie

Les principales hémopathies sont représentées par les lymphomes malins, hodgkiniens ou non. Ils peuvent se manifester par des adénopathies profondes (médiastinales ou abdominales) ou par des manifestations viscérales (hépatique ou pulmonaire) sans ganglion palpable.

Les syndromes myélodysplasiques peuvent se révéler par une fièvre intermittente, alors que l'hémogramme montre peu ou pas d'anomalies.

La lymphadénopathie angio-immunoblastique est un syndrome lymphoprolifératif rare, caractérisé par de la

TABLEAU I
Proposition de critères pour une fièvre néoplasique
D'après Chang.¹⁶

- ☐ Température supérieure à 37,8 °C au moins une fois au cours de la journée.
- ☐ Durée de la fièvre supérieure à 2 semaines.
- ☐ Absence d'infection :
 - ✓ à l'examen clinique ;
 - ✓ aux examens biologiques (examens cytbactériologiques des crachats, des urines, des selles, de la moelle osseuse, du liquide céphalorachidien, de la plèvre, et hémocultures) ;
 - ✓ à l'imagerie (radio du thorax, scanner cérébral et abdomino-pelvien).
- ☐ Absence de mécanisme allergique (allergie médicamenteuse, réaction secondaire à une transfusion, à la radiothérapie ou à la chimiothérapie).
- ☐ Absence de réponse à une antibiothérapie à large spectre pendant au moins 7 jours.
- ☐ Test au naproxène positif, avec apyrexie rapide.

fièvre, des adénopathies diffuses, une hépatosplénomégalie, une anémie hémolytique et une forte élévation polyclonale des immunoglobulines.²⁴ Les histiocytoses malignes peuvent la mimer mais sont des entités distinctes, avec absence d'adénopathie superficielle, et surtout infiltration médullaire de cellules B et d'histiocytes.²⁵

Syndromes particuliers

Quelques syndromes rares, caractérisés par de la fièvre, peuvent révéler une hémopathie ou une néoplasie sous-jacente. Cette fièvre peut être intermittente.

*Le syndrome hémophagocytaire*²⁶ est caractérisé par une histiocytose hémophagocytaire médullaire dépourvue de marqueurs B ou T. La fièvre constante est associée cliniquement à une hépatosplénomégalie, des adénopathies périphériques et biologiquement à une pancytopenie, des anomalies hépatiques, une baisse du fibrinogène, des anomalies de l'hémostase, une augmentation des triglycérides et de la ferritine. Ce syndrome est le plus souvent acquis chez l'adulte, secondaire à une néoplasie ou, plus fréquemment, à une hémopathie dans 37 % des cas (lymphome malin non hodgkinien).

Le syndrome de Schnitzler a été authentifié en 1972.²⁷ Il associe de la fièvre, une urticaire constante, des douleurs osseuses d'horaire mixte avec ostécondensation, et une gammapathie IgM d'allure bénigne. Si cette entité est considérée comme bénigne, l'évolution est imprévisible et peut se faire vers une prolifération lymphoplasmocytaire.

*La nécrose de la moelle osseuse*²⁸ est une entité clinico-pathologique avec, par définition, une nécrose du tissu myéloïde qui serait liée à une toxicité des cytokines, en particulier le *tumour necrosis factor* (TNF). Elle est caractérisée par de la fièvre, des douleurs osseuses, et une insuffisance médullaire avec une médiane de survie de 7 mois. Elle révèle une hémopathie maligne dans 60 % des cas et une tumeur solide dans 30 % des cas.

La maladie de Castleman, dans sa forme localisée ou multicentrique (ou hyperplasie angiofolliculaire), peut s'exprimer par une fièvre intermittente isolée.^{1, 29} Les différentes causes sont représentées dans le tableau II.^{28, 29}

TABLEAU II

Néoplasies et hémopathies malignes responsables d'une fièvre intermittente

- **Néoplasies**
 - cancer colorectal
 - métastase (hépatique)
- **Hémopathies**
 - maladie de Hodgkin
 - lymphomes malins non hodgkiniens
 - syndromes myélodysplasiques
 - lymphadénopathie angio-immunoblastique
 - histiocytoses malignes
 - (maladie de Castleman) *

* *Forme frontière*

Diagnostic différentiel ou pathologie associée

Les néoplasies peuvent provoquer une fièvre dite paranéoplasique, mais aussi être associées à une autre maladie, en particulier à des infections.

Infections

Les causes de fièvre chez des patients atteints d'un cancer ou d'une hémopathie sont dominées par les infections. Cette susceptibilité aux infections s'explique par l'immunodépression engendrée par la tumeur, les traitements et la dénutrition. Les principales chimiothérapies utilisées actuellement ont une toxicité hématologique, avec un risque de neutropénie et donc d'infections. Les facteurs de croissance peuvent être utilisés soit en prévention des neutropénies, soit en curatif, en association avec les antibiotiques en cas de neutropénie afin de limiter la durée d'isolement.³⁰

Causes iatrogéniques

Les fièvres médicamenteuses, liées aux antimétabolites ou aux antibiotiques, posent des problèmes diagnostiques avec de lourdes conséquences thérapeutiques : Bléomycine, Hydréa, interféron...^{21, 30-32} Les mécanismes évoqués à l'origine de ce type de fièvre sont une réaction d'hypersensibilité.^{31, 32} Les transfusions de concentrés érythrocytaires ou de plaquettes, d'utilisation fréquente dans la prise en charge de tels patients, peu-

vent provoquer une hémolyse dans un contexte de fièvre, de pronostic grave, ou des réactions fébriles liées à une synthèse d'IL-1.³³

Maladie thrombo-embolique

Les néoplasies se compliquent fréquemment de thrombose veineuse, pouvant même précéder la maladie de 6 mois. Elles peuvent se manifester par une fièvre isolée. Elles surviennent soit par compression, soit par modification de l'hémostase, avec acquisition de déficit en facteur de coagulation.^{34, 35}

Conclusion

Les néoplasies représentent une cause rare de fièvres intermittentes. Leur recherche doit être cependant systématique, en s'aidant d'un éventuel point d'appel clinique. Lorsque la néoplasie est connue, l'existence d'une fièvre intermittente doit faire considérer aussi bien la possibilité d'une rechute qu'une complication intercurrente, en particulier infectieuse. ■

SUMMARY

Intermittent fevers of neoplastic origin

Béregère Cadot-Rousseau, Claire Cazalets-Lacoste, Bernard Grosbois

Cancer and hemopathy account from 4.5% to 14% of causes of intermittent fever (IF). The tumoral etiology is less frequent in IF than continuous fever. The main physiopathologic mechanism is represented by secretion of cytokines from tumour cells. IF may be the presenting symptom of cancer. This case diagnosis is usually made by cautious clinical evaluation and imaging. When cancer is known, IF can be related to infectious diseases or neoplastic evolution.

Rev Prat 2002 ; 52 : 145-8

RÉFÉRENCES

1. de Kleijn EM, Vanderbroucke J, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 ; 76 : 392-400.
2. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997 ; 350 : 575-80.
3. Penel N, Degardin M, Fripiat F *et al.* Existe-t-il des critères diagnostiques en faveur d'une fièvre néoplasique ? *Rev Med Intern* 2000 ; 21 : 684-92.
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin : review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993 ; 72 : 184-96.
5. Winkelmann G, Lutke A, Lohner J. Recurrent fever of unknown etiology lasting more than 6 months. Report on 85 patients. *Dtsch Med Wochenschr* 1982 ; 107 : 1003-7.
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet* 2001 ; 357 : 539-45.
7. Neta MG, Kullberg BJ. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000 (Suppl. 5) ; 11 : S178-S184.
8. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1870-81.
9. Zeisberger E, Roth J. Neurobiological concepts of fever generation and suppression. *Neuropsychobiology* 1993 ; 28 : 106-9.
10. Kruger DW, Larson EB. Recurrent fever of unknown origin, coma, and meningismus due to a craniopharyngoma. *Am J Med* 1988 ; 84 (3Pt 1) : 543-5.
11. Dinarello CA, Bunn PA. Fever. *Semin Oncol* 1997 ; 24 : 288-98.
12. Akji H, Hagino M, Inoue K *et al.* Study of response to naproxen in patients with hepatocellular carcinoma developed fever following transcatheter arterial embolization. *Radiat Med Imaging Radiat Oncol* 1990 ; 8 : 222-9.
13. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* 1999 ; 18 : 465-71.
14. Browder AA, Huff JW, Petersdorf R.G. The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1965 ; 55 : 932-49.
15. Boggs DR, Frei E. Clinical studies of fever and infection in cancer. *Cancer* 1960 ; 13 : 1240-53.
16. Chang JC. Neoplastic fever; a proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1728-30.
17. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 217-24.
18. de Kleijn EM, Van Lier HJ, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 ; 76 : 401-14.
19. Corstens FH, Van der Meer JW. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet* 1999 ; 354 : 765-70.
20. Lamki LM, Kasi LP, Haynie TP. Localization of Indium 111. Leucocytes in non infected neoplasms. *J Nucl Med* 1998 ; 29 : 1921-6.
21. Mitchell D, Hanes TE, Hoyumpa AM *et al.* Fever of unknown origin : assessment of the value of percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1977 ; 137 : 1001-4.
22. Bernard GR, Wheller AP, Russel JA *et al.* The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 912-8.
23. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine* 1982 ; 61 : 153-65.
24. Sallah S, Gagnon GA. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: emphasis on pathogenesis and treatment. *Acta Haematol* 1998 ; 99 : 57-64.
25. Murase T, Nakamura S, Tashiro K *et al.* Malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma, a distinct pathologic variant of intravascular lymphomatosis : a report of five cases and review of the literature. *Br J Haematol* 1997 ; 99 : 656-64.
26. Fléchaire A, Colle B, Bernard P *et al.* Les syndromes hémophagocytaires. *Rev Med Intern* 1996 ; 17 : 157-62.
27. Germain P, Fach J, Bui N *et al.* Syndrome de Schnitzler : une cause rare d'urticaire systémique. *Rev Med Intern* 2000 ; 21 : 285-9.
28. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone Marrow Necrosis. *Cancer* 2000 ; 88 : 1769-80.
29. Hamidou M, Gaillard F, Bataille R. Maladie de Castelman. In : Kahn MF (ed.). *Maladies et syndromes systémiques*. Paris : Flammarion, 2000 : 1105-13.
30. Pizzo PA, Robichaud J, Wesley R *et al.* Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1 001 episodes. *Medicine* 1982 ; 61 : 153-65.
31. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patient with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrobiol Chemother* 1998 ; 41 (Suppl. D) : 1-5.
32. Hydroxyurea-induced fever in cervical carcinoma: case report and review of the literature. *Cancer Invest* 1999 ; 17 : 245-8.
33. Wadhwa M, Seghatchian J, Thorpe R. Are cytokines in platelet concentrates responsible for febrile transfusion reactions? *Transfus Sci* 1997 ; 18 : 367-71.
34. Goldberg R, Seneff M, Gore J *et al.* Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 251-3.
35. Prandoni P, Lensing A, Büller H *et al.* Deep-Vein Thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1128-33.